

# Intranasal delivery of rapid acting drugs : studies of pharmacokinetics, effect, tolerability, and satisfaction

Citation for published version (APA):

Veldhorst-Janssen, N. M. L. (2013). *Intranasal delivery of rapid acting drugs : studies of pharmacokinetics, effect, tolerability, and satisfaction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130322nv>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20130322nv](https://doi.org/10.26481/dis.20130322nv)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

## Summary

The first studies of intranasally (IN) administered systemically acting drugs, such as corticotrophin and mammary tumor milk factor, were published in peer-reviewed journals in the early 1950s. Since then, increasingly more IN formulations of systemically acting drugs have been developed, and IN drug delivery has proven suitable for various indications. For example, IN drug administration may be preferable when ease of dosing, without the need for assistance, and rapid drug absorption and action are essential. Therapeutic groups of drugs developed for IN administration include analgesics (mainly opioids), benzodiazepines, and antimigraine drugs. These drugs are lipophilic, have a low molecular weight, and are mainly used as 'rescue medication'. The studies described in this thesis investigated several characteristics of IN administered lipophilic drugs, such as pharmacokinetics, clinical effectiveness, tolerability, and patient satisfaction. These characteristics also influence patient's adherence to medication and the ability of a drug to improve patients' health and may contribute to our knowledge of IN drugs.

A systematic review was carried out to determine the suitability of opioids, benzodiazepines, and antimigraine drugs for IN administration, and to compare the pharmacokinetic properties of IN, intravenous (IV), and oral formulations of these agents (chapter 2). A search of the literature for pharmacokinetic studies of drugs that might be suitable for IN delivery identified 45 studies eligible for inclusion. Most of the opioids formulated as an IN spray had a  $t_{\max}$  within 25 minutes and the bioavailability was high. IN benzodiazepines had an overall  $t_{\max}$  that varied from 10 to 25 minutes, and bioavailability was between 38% and 98%.  $t_{\max}$  for most IN antimigraine drugs varied from 25 to 90 minutes, and bioavailability varied from 5% to 40%. This review found that all three classes of drugs are suitable for IN administration for indications that require a rapid drug action. However, the intended effect of a drug will ultimately determine which drug formulation is to be preferred, given that the pharmacokinetics of drugs differ by route of administration (IV > IN > oral).

Benzodiazepines are often used to treat epileptic seizures in children and adults. As treatment needs to be administered acutely and it is difficult to administer drugs IV during an epileptic seizure, alternative routes of drug administration are needed. In the Netherlands, rectally administered diazepam is currently used for this purpose, but it has several disadvantages such as the embarrassment, for both patients and bystanders, accompanying its use. Investigation of clonazepam, diazepam, and midazolam as IN therapeutics for epileptic seizures suggested IN midazolam to be as effective as rectally administered diazepam for treating epileptic seizures. In the study described in chapter 3, the pharmacokinetics and tolerability of IN midazolam (5 mg) compared with IV midazolam (2.5 mg) were studied in healthy adult volunteers. In this single-

dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover pilot study, subjects were randomly assigned to IN or IV midazolam, with a washout period of at least 5 days between treatments. The IN midazolam dose was administered once in one nostril, and the IV midazolam solution was infused over 10 seconds. Blood samples were taken before and at regular intervals up to 240 minutes after dosing. Pharmacokinetic data were analyzed using a two-compartment model. Seven volunteers completed the study. The mean (SD)  $C_{\max}$  of 78 (40) ng/mL was reached 44 minutes after IN administration, whereas the mean (SD)  $C_{\max}$  was 51 (5) ng/mL direct after IV administration. The mean (SD) estimated  $C_{t=5 \text{ min}}$  was 31 (28) ng/mL after IN administration. The  $t_{1/2}$  was 1.9 (0.41) hours for IN midazolam and 2.3 (0.19) hours for IV midazolam. The bioavailability of IN midazolam was 82%. There were few adverse events, with a local burning sensation in the nose being the most reported event (6 of 7 subjects). The therapeutic concentration of midazolam (>30 ng/mL) was reached within 5 minutes, which is comparable to that of less concentrated midazolam solutions. Additional research is needed to evaluate the safety profile, convenience, satisfaction, and efficacy of IN midazolam in the treatment of adults with seizures.

Of the opioids, fentanyl in particular lends itself to IN administration in patients undergoing short painful procedures, because of its rapid onset and short duration of action. These properties make IN fentanyl suitable for patients with cancer-related breakthrough pain, which typically has a rapid onset and lasts up to 30 minutes. Fentanyl is also used to treat chronic pain conditions, when it is administered via transdermal patches to provide sustained drug release. Chapter 4 describes a randomized, double-blind, prospective study involving healthy women (ASA I or II) between the ages of 18 and 65 years who were scheduled to undergo surgical drain removal 1 to 4 days after breast reduction or augmentation surgery. A single dose of fentanyl nasal spray (0.05 mg/0.1 mL) or placebo (0.1 mL) was administered 10 minutes before drain removal. Because drain removal is generally carried out without specific analgesia, no rescue medication was provided. Pain intensity was measured on a visual analog scale (VAS, from 0 = no pain at all to 100 = worst pain possible) immediately before administration of the study medication ( $t = 0$ ), at the time of drain removal ( $t = 10$ ), and up to 70 minutes after administration of the study medication. Safety measures included oxygen saturation, respiratory rate, heart rate, and blood pressure. The participants were asked about local and systemic adverse events throughout the study. Blood samples for pharmacokinetic analysis were collected at baseline until 120 minutes after study medication administration. The population pharmacokinetic parameters of fentanyl were calculated according to a one-compartment open model with an iterative two-stage Bayesian fitting procedure. Thirty-three women completed the study. Mean (SD) VAS scores at baseline were 14.8 (17.8) for the fentanyl group and 6.0 (9.7) for the

placebo group ( $p = \text{NS}$ ); at the time of drain removal, the corresponding VAS scores were 31.0 (20.6) and 33.8 (25.7) ( $p = \text{NS}$ ). Analysis of a random-effects model with mean VAS scores as a function of time as the dependent variable indicated a significant difference in mean VAS scores between the fentanyl and placebo groups ( $p = 0.006$ ). The overall incidence of adverse events was 39%. One or more adverse events were reported by 8 of the 17 patients in the fentanyl group, and by 9 of the 16 patients in the placebo group. A mean (SD) estimated  $C_{\text{max}}$  of 0.184 (0.069) ng/mL was reached at 13.76 (3.56) minutes after administration of IN fentanyl. The mean (SD)  $C_{\text{max}}$  was 0.22 (0.088) ng/mL. In these women who had undergone breast reduction or augmentation surgery, a single preprocedural dose of IN fentanyl (0.05 mg) was significantly more effective than placebo in reducing pain throughout the period after drain removal. However, there was no significant difference in pain intensity at the time of drain removal between fentanyl and placebo. IN fentanyl was generally well tolerated; however, the plasma fentanyl concentrations were below the therapeutic window.

In the studies described in chapters 3 and 4, the phenomenon of dual pathway absorption was observed, with IN administered drugs being absorbed via the nasal mucosa and the gastrointestinal tract. To date, this multipeak phenomenon has not been described in a pharmacokinetic model for IN drugs. The main aim of the study described in chapter 5 was to develop and validate a pharmacokinetic model to describe the concentration-time profile of an IN administered drug and to establish which absorption parameter is most important for dual pathway absorption. Additional aims were to analyze individual data using a population model approach, and to model data from the literature.

The dual pathway absorption model developed to describe the pharmacokinetics of drugs administered IN was validated with Monte Carlo simulations. Both individual data for IN midazolam and data sets for dual pathway absorption from the literature were fitted to the model. Results demonstrated that the pharmacokinetic model could predict the dual pathway absorption of midazolam after IN administration. Monte Carlo simulations showed that although a population model of IN midazolam did not show a dual pathway absorption profile, two peaks were seen in some cases as a result of biological variation. Moreover, data from the literature that clearly demonstrated IN midazolam to be absorbed via two pathways had a good fit with the pharmacokinetic model. Thus, this model can adequately predict the concentration-time profile of drugs administered IN and can be used to analyze individual data, using a population model approach.

Even if all parameters, such as pharmacokinetics, efficacy, and tolerability, make the further development of a drug attractive, the final decision on whether to proceed with drug development depends on the patients using the drug. For this reason, the last part of this thesis focused on two studies of patient satisfaction with IN fentanyl and IN midazolam, measured using a validated satisfaction questionnaire, and on possible predictors of patient satisfaction.

Chapter 6 described a study investigating patient satisfaction with IN fentanyl, the reduction in pain achieved, and whether the pain reduction and clinical or demographic characteristics were related to patient satisfaction with medication. Patients older than 18 years who used IN fentanyl for severe pain, such as breakthrough pain, were approached for participation by their pharmacist. The patients' satisfaction with IN fentanyl was assessed with the validated 'Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication' (TSQM), which scores the effectiveness, side effects, and convenience of treatment, and patients' global satisfaction. Pain severity was assessed with a numerical rating scale (NRS). Twenty-five patients returned the TSQM questionnaire. Mean (SD) scores were 65.6 (20.1) for effectiveness, 87.0 (19.5) for side effects, 58.0 (16.9) for convenience, and 53.6 (19.9) for global satisfaction. Higher levels of pain were associated with lower levels of satisfaction with medication effectiveness. Patients experienced significantly less pain with than without IN fentanyl (mean (SD) NRS 4.02 (2.27) and 7.72 (2.31), respectively,  $p < 0.005$ ). On the basis of these findings, it can be concluded that the patients were satisfied with IN fentanyl for the management of severe pain. The study described in chapter 7 investigated the satisfaction of patients with IN midazolam and rectal diazepam for controlling acute and/or persistent seizures. Twenty-five patients completed the TSQM questionnaire, and baseline patient characteristics were recorded. Student's t-test was used to estimate a difference in satisfaction between the two groups. Satisfaction with the effectiveness (mean (SD) 74.4 (19.1) versus 55.6 (30.7)) and convenience (mean (SD) 71.4 (15.4) versus 58.5 (28.4)) of drug administration and global satisfaction (mean (SD) 67.6 (23.3) versus 56.2 (28.1)) were higher with IN midazolam than with rectal diazepam, whereas satisfaction with side effects (mean (SD) 72.6 (28.1) versus 85.4 (19.4)) was higher with rectal diazepam. In conclusion, patients who used IN midazolam were as satisfied as patients who used rectal diazepam.

Interest in patient satisfaction reflects the slow change in how patients are perceived, with patients no longer being seen as passive recipients but instead active consumers of healthcare services. The concept 'patient empowerment' reflects this development and encourages people to take care of their own health and to choose which type of care they would like to receive from among the options identified by their physicians.

Satisfaction with medical products will have a place in these choices. Moreover, providers of healthcare services and pharmaceutical companies have become increasingly interested in obtaining feedback about their products from the primary consumers of these products.

## Samenvatting



De eerste studies over intranasaal (IN) toegediende geneesmiddelen voor systemisch gebruik, zoals corticotropin, werden begin jaren vijftig gepubliceerd. Sindsdien werden steeds meer intranasale formuleringen voor systemisch werkende geneesmiddelen ontwikkeld en bleek de IN toedieningroute geschikt te zijn voor diverse indicaties.

IN toediening van geneesmiddelen kan de voorkeur verdienen doordat het zonder hulp eenvoudig is toe te dienen of wanneer snelle opname en werking gewenst is. Er zijn verschillende therapeutische groepen ontwikkeld voor IN toediening zoals analgetica (vooral opiaten), benzodiazepinen en geneesmiddelen voor migraine. Deze geneesmiddelen zijn lipofiel, hebben een klein molecuulgewicht en kunnen een snelle werking hebben. In dit proefschrift staat een aantal studies, waarin verschillende eigenschappen van IN toegediende geneesmiddelen zijn onderzocht, zoals farmacokinetiek, klinische effectiviteit, veiligheid en patiënttevredenheid. Zij kunnen van belang zijn voor de therapietrouw van patiënten en kunnen bijdragen aan onze kennis over IN toegediende geneesmiddelen.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd om te bepalen welke opiaten, benzodiazepinen en geneesmiddelen voor migraine geschikt zijn op basis van hun farmacokinetische eigenschappen bij IN versus intraveneuze (IV) en orale formuleringen, beschreven in hoofdstuk 2. In de literatuur zijn 45 geschikte farmacokinetiekstudies over IN toediening gevonden. Hierin hadden de opiaten een hoge biologische beschikbaarheid en een  $t_{\max}$  die binnen 25 minuten lag, de benzodiazepinen haalden een biologische beschikbaarheid die lag tussen 38% en 98% en een  $t_{\max}$  variërend van 10 tot 25 minuten. De geneesmiddelen voor migraine lieten een biologische beschikbaarheid variërend van 5% tot 40% zien met een  $t_{\max}$  variërend van 25 tot 90 minuten. Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat deze drie geneesmiddelgroepen alle geschikt zijn voor IN toediening bij indicaties die een snel effect behoeven. Uiteindelijk zal het beoogde effect van een geneesmiddel bepalen welke formulering de voorkeur heeft, omdat de verschillende farmacokinetische eigenschappen van een geneesmiddel afhankelijk zijn van de toedieningrouten (IV > IN > oraal).

Benzodiazepinen worden gebruikt om epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen te behandelen. Vaak is het lastig om geneesmiddelen IV toe te dienen gedurende een epileptische aanval en is spoed gewenst. Het is in Nederland gebruikelijk om hiervoor diazepam rectaal toe te dienen, maar dit heeft als nadeel dat de toediening voor patiënten en omstanders tamelijk gênant kan zijn. Verschillende studies van clonazepam, diazepam en midazolam IN toegediend bij epileptische aanvallen geven aan dat midazolam IN toegediend net zo effectief zou kunnen zijn als rectaal toegediende diazepam. In het onderzoek, beschreven in hoofdstuk 3, wordt de farmacokinetiek en

veiligheid van IN midazolam (5 mg) vergeleken met IV midazolam (2,5 mg) bij gezonde volwassen vrijwilligers. In deze open, gerandomiseerde, cross-over pilot studie kregen proefpersonen eenmalig midazolam IN of IV toegediend met een periode van 5 dagen tussen de toedieningen. De IN midazolam werd met één spray toegediend in één neusgat, en de IV toediening duurde 10 seconden. Bloedmonsters werden afgenomen voor de toediening tot 4 uur daarna. Farmacokinetische data werden geanalyseerd met een tweecompartimenten model. Zeven vrijwilligers voltooiden de studie. Na IN toediening werd de gemiddelde (SD)  $C_{\max}$  bereikt na 44 minuten en was 78 (40) ng/ml, terwijl de gemiddelde (SD)  $C_{\max}$  direct na IV toediening 51 (5) ng/ml was. De  $t_{1/2}$  was 1,9 (0,41) uur bij IN toegediende midazolam en 2,3 (0,19) uur voor IV toegediende midazolam. De biologische beschikbaarheid van IN midazolam was 82%. Er waren een paar bijwerkingen, waarvan een brandend gevoel in de neus het vaakst werd gemeld (6 van de 7 vrijwilligers). De therapeutische concentratie van midazolam ( $> 30$  ng/ml) werd binnen 5 minuten bereikt, hetgeen te vergelijken is met de resultaten bij minder geconcentreerde midazolam oplossingen die IN zijn toegediend. Aanvullend onderzoek is nodig om de veiligheid, het gemak, de tevredenheid en de effectiviteit van IN midazolam te evalueren bij de behandeling van volwassen patiënten met epileptische aanvallen.

Fentanyl is binnen de groep van opiaten een uitgelezen middel voor IN toediening bij patiënten waarbij een korte pijnlijke handeling moet worden uitgevoerd, omdat fentanyl een snel en kortdurend effect heeft. Deze eigenschappen maken IN fentanyl daarmee geschikt voor patiënten met kankergerelateerde doorbraakpijn, die zich typeert door een snelle start en een maximale duur van 30 minuten. Fentanyl wordt ook gebruikt om chronische pijn te behandelen, maar wordt dan transdermaal toegediend met behulp van een pleister, waaruit langzaam fentanyl vrijkomt. Hoofdstuk 4 beschrijft een gerandomiseerde, dubbelblinde, prospectieve studie met gezonde vrouwen (ASA I of II) tussen 18 en 65 jaar waarbij een drain wordt weggehaald 1 tot 4 dagen na een borst vergroting -of verkleining. Een enkele spray van fentanyl neusspray (0,05 mg/0,1 ml) of placebo (0,1 ml) werd toegediend 10 minuten vóór de verwijdering van de drain. Voor de evaluatie van de pijnintensiteit werd een 100 mm visueel analoge schaal (VAS) gebruikt. Dit is een continu schaal van 0 mm ('geen pijn') tot 100 mm ('maximaal denkbare pijn'), die frequent gebruikt wordt voor studies omtrent pijn. De VAS werd gemeten voor de toediening van de studiemedicatie ( $t = 0$ ), op het moment van het trekken van de drain ( $t = 10$ ), en daarna gedurende een uur. Veiligheidsmaatregelen tijdens de studie waren het meten van zuurstofsaturatie, snelheid van ademhaling, hartritme en bloeddruk. Aan de deelnemers werd op gezette tijden gevraagd of zij bijwerkingen ondervonden. Bloedmonsters voor de farmacokinetische analyse werden direct voor en tot 2 uur na toediening van de neusspray verzameld. De farmacoki-

netische populatie parameters van fentanyl werden berekend met een één-compartiment open model met behulp van Bayesiaanse fitting. Drieëndertig vrouwen hebben het onderzoek afgemaakt. Gemiddelde (SD) VAS scores op  $t=0$  waren 14,8 (17,8) voor de fentanyl groep en 6,0 (9,7) voor de placebo groep (dit verschil was niet significant); op het moment dat de drain getrokken werd, waren de VAS scores respectievelijk 31,0 (20,6) and 33,8 (25,7), waarvan het verschil ook niet significant was. Na analyse met behulp van een mixed random effect model bleek er een significant verschil te zijn in de gemiddelde VAS scores over de hele periode tussen de fentanyl en placebo groep ( $p = 0,006$ ). De incidentie van bijwerkingen was in de hele studie 39%. Eén of meer bijwerkingen werden gemeld bij 8 van de 17 patiënten in de fentanyl groep en bij 9 van de 16 patiënten in de placebo groep. Een gemiddelde (SD) gefitte  $C_{\max}$  van 0,184 (0,069) ng/ml werd bereikt na 13,76 (3,56) minuten na IN toediening van fentanyl. De gemiddelde (SD) gemeten  $C_{\max}$  was 0,22 (0,88) ng/ml. Bij deze vrouwen die een borstverkleining -of vergroting hadden ondergaan was een eenmalige dosis IN fentanyl (0,05 mg) significant effectiever dan placebo in het reduceren van pijn gedurende de periode na het trekken van de drain. Echter, er was geen significant verschil in pijn op het moment van het trekken van de drain tussen fentanyl en placebo. IN fentanyl werd over het algemeen goed verdragen, met dien verstande dat de plasmaconcentraties onder het therapeutische venster lagen.

In de hierboven beschreven farmacokinetiek studies werd duale absorptie gezien, waarbij IN toegediende geneesmiddelen werden geabsorbeerd via de nasale mucus en via het maagdarmkanaal. Dit fenomeen was nog niet beschreven in een farmacokinetisch model voor IN toegediende geneesmiddelen. Het doel van de studie, beschreven in hoofdstuk 5, was het ontwikkelen en valideren van een farmacokinetisch model waarmee het concentratie – tijd profiel van een IN toegediend geneesmiddel beschreven kan worden als ook het vaststellen welke absorptieparameters het belangrijkste zijn voor de duale absorptie. Bijkomende doelen waren het analyseren van individuele data met behulp van een populatiemodel en om het model te testen met data uit de literatuur.

Het duale absorptiemodel werd gevalideerd met Monte Carlo simulaties. Zowel individuele data met IN toegediende midazolam als data uit de literatuur werden gefit met het model. Resultaten lieten zien dat het farmacokinetisch model de duale absorptie van midazolam IN kon voorspellen. Maar ook liet Monte Carlo simulatie zien dat, hoewel op populatieniveau geen duale absorptie te zien is, er wel bij een aantal individuele gevallen twee pieken te zien waren door biologische variatie. Het bleek dat dit model het concentratietijd profiel van IN toegediende geneesmiddelen adequaat kan voorspellen en dit model gebruikt kan worden om individuele data te analyseren met behulp van een populatiemodel.

Zelfs als alle parameters, zoals farmacokinetiek, effectiviteit en veiligheid, zodanig zijn dat verdere ontwikkeling van een geneesmiddel attractief is, hangt het uiteindelijke besluit om verder te gaan met productontwikkeling af van de patiënten die het geneesmiddel gebruiken. Om hier inzicht in te krijgen is het laatste deel van dit proefschrift gericht op twee patiënttevredenheidsstudies met fentanyl en midazolam IN neussprays. Hiervoor is gebruik gemaakt van een gevalideerde vragenlijst en rekening gehouden met mogelijke predictoren voor patiënttevredenheid.

Hoofdstuk 6 beschrijft de patiënttevredenheidsstudie van fentanyl neusspray en van de bereikte pijnreductie. Patiënten ouder dan 18 jaar die fentanyl IN gebruikten voor ernstige pijn, zoals doorbraakpijn, werden benaderd om deel te nemen aan de studie door hun apotheker. De patiënttevredenheid met fentanyl IN werd gemeten met de gevalideerde 'Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication' (TSQM), die de effectiviteit, bijwerkingen, gebruiksvriendelijkheid en de algehele tevredenheid van de patiënt meet. Pijn werd gemeten met een numerieke schaal (numerical rating scale NRS). Vijfentwintig patiënten stuurden de TSQM vragenlijst terug. Voor fentanyl neusspray waren de gemiddelde (SD) scores 65,6 (20,1) voor effectiviteit, 87,0 (19,5) voor bijwerkingen, 58,0 (16,9) voor gebruiksvriendelijkheid en 53,6 (19,9) voor algehele tevredenheid. Meer pijn werd geassocieerd met een lage mate van tevredenheid over de effectiviteit. Patiënten hadden significant minder pijn wanneer fentanyl werd toegediend dan zonder fentanyl toediening (gemiddelde (SD) NRS 4,02 (2,27) en 7,72 (2,31), respectievelijk,  $p < 0,005$ ). Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat de patiënten tevreden waren met de behandeling van ernstige pijn door het IN toedienen van fentanyl. De studie in hoofdstuk 7 beschreef het onderzoek naar de patiënttevredenheid van midazolam IN toediening ten opzichte van diazepam rectale toediening voor de behandeling van epileptische aanvallen. Vijfentwintig patiënten vulden de TSQM vragenlijst in en de patiëntparameters werden vastgelegd. Student's t-test werd gebruikt om het verschil in tevredenheid te bepalen tussen de twee groepen. Tevredenheid met de effectiviteit (gemiddelde (SD) 74,4 (19,1) versus 55,6 (30,7)), gebruiksvriendelijkheid (gemiddelde (SD) 71,4 (15,4) versus 58,5 (28,4)) en algehele tevredenheid (gemiddelde (SD) 67,6 (23,3) versus 56,2 (28,1)), voor midazolam versus diazepam, waren hoger met midazolam IN dan met diazepam rectaal toegediend maar niet significant. De patiënten waren meer tevreden met diazepam rectaal (gemiddelde (SD) 85,4 (19,4)) dan met midazolam IN (gemiddelde (SD) 72,6 (28,1)) wat betreft bijwerkingen (het verschil was niet significant). Concluderend waren patiënten uit beide groepen even tevreden.

De benadering van patiënten in de gezondheidszorg laat een langzame verandering zien, waarbij patiënten niet langer worden gezien als passieve gebruikers maar als

actieve consumenten van de gezondheidszorg. Het concept 'patient empowerment' beschrijft deze ontwikkeling en moedigt mensen aan om te zorgen voor hun eigen gezondheid en te kiezen welk type men wil van de aangeboden zorg. Bij deze keuzes zal tevredenheid over medische producten een rol spelen. Aanbieders van gezondheidszorg en farmaceutische bedrijven zijn dan ook meer en meer geïnteresseerd om feedback van de consumenten over hun producten te krijgen.